

Japan Breast Cancer Research Group

JBCRG-M06 (EMERALD) (UMIN000027938)

HER2陽性進行・再発乳癌におけるトラスツズマブ、ペルツズマブ、タキサン併用療法とトラスツズマブ、ペルツズマブ、エリブリン併用療法を比較検討する第III相臨床研究

A phase III clinical study to compare the combination therapy of **Eribulin Mesylate**+ **pErtuzumab** + **tRAstuzumab** with **pacLitaxel** or **Docetaxel**+ **pertuzumab** + **trastuzumab** (EMERALD)

臨床試験実施計画書

【概要】

研究代表者: 山下 年成 神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科
増田 慎三 国立病院機構 大阪医療センター 乳腺外科
佐治 重衡 公立大学法人福島県立医科大学 腫瘍内科学講座

研究事務局: 一般社団法人JBCRG
〒103-0016 東京都中央区日本橋小網町9-4-3F
TEL: 03-6264-8873 FAX: 03-6264-8875
Email: office@jbcrg.jp

1 シェーマ

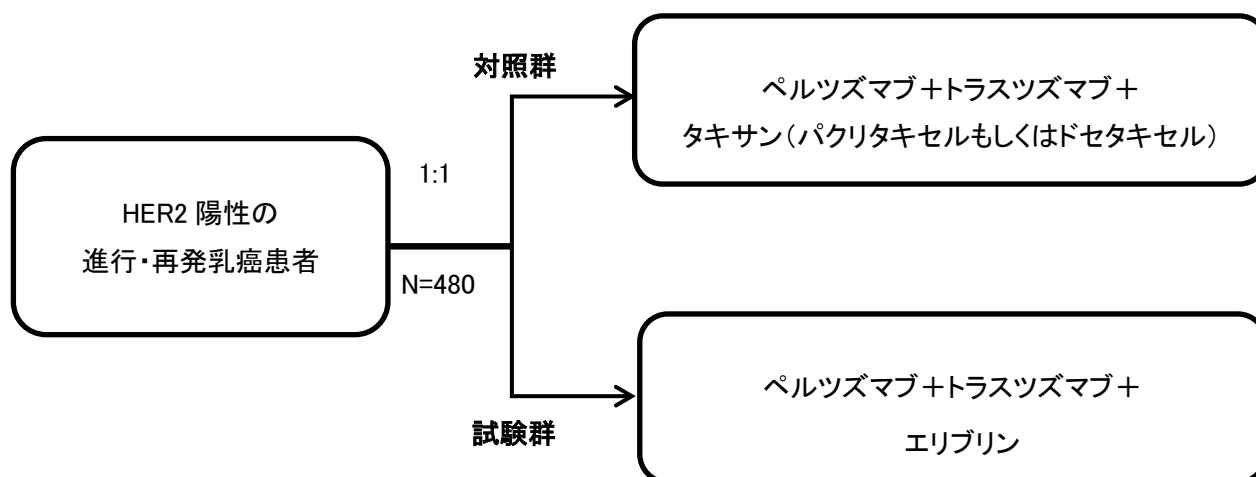
1.1 研究課題名

HER2 陽性進行・再発乳癌におけるトラスツズマブ、ペルツズマブ、タキサン併用療法とトラスツズマブ、ペルツズマブ、エリブリン併用療法を比較検討する第 III 相臨床研究

1.2 対象症例

進行・再発治療として化学療法(T-DM1 を除く)を行っていない HER2 陽性進行・再発乳癌

1.3 試験デザイン



割り付け調整因子

- ① 術前後(周術期)治療でのタキサンの有無(ドセタキセルなら 2 サイクル以上、パクリタキセル毎週法なら 6 回投与以上)
- ② 再発後の抗 HER2 療法を含む化学療法の有無
- ③ 内臓転移*(あり/なし)

*登録時点での有無で判定。内臓転移の定義は、骨や軟部組織、脳以外の臓器への転移とする。

2 目的

進行・再発治療として化学療法(T-DM1 を除く)未治療の HER2 陽性乳癌を対象にトラスツズマブ+ペルツズマブ+エリブリン併用療法の有用性をトラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用療法と比較検討する。

3 試験デザイン

ランダム化、非盲検、1:1 割り付け非劣性比較試験。

3.1 治療計画

適格・除外基準を満たす進行・再発乳癌患者を登録し、下記のとおり併用療法を行う。

対照群:ペルツズマブ+トラスツズマブに、ドセタキセルもしくはパクリタキセルのいずれかを併用する。

試験群:ペルツズマブ+トラスツズマブに、エリブリンを併用する。

本研究で使用する薬剤は、以下の用法・用量で用いるが、その詳細は「10.2 治療スケジュール」を参照。対照群において、ドセタキセルもしくはパクリタキセルのどちらを用いるかは主治医が決定するが、登録時に前もって宣言しておく。ドセタキセルは CLEOPATRA 試験の投与基準に準じて好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 以上で投与可能としているが、肝機能障害、Grade 4 の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等の副作用があり、治療関連死の危険性が増加すると警告されていることから、治療法としてドセタキセルを選択する場合は $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ での投与が可能と判断される症例にすること。なお、本研究終了後は、この研究で得られた成果も含め、研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(1) ドセタキセル

$75 \text{ mg}/\text{m}^2$ を3週間に1回点滴静注する。

(2) パクリタキセル

$80 \text{ mg}/\text{m}^2$ を点滴静注で週1回投与する。

(3) エリブリン

$1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ を点滴静注で週1回2週連続投与し、3週目は休薬する。

(4) ペルツズマブ

サイクル1は初回投与量として 840 mg 、サイクル2以降は維持投与量として 420 mg を3週間に1回点滴静注する。

(5) トラスツズマブ

サイクル1は初回投与量として $8 \text{ mg}/\text{kg}$ 、サイクル2以降は維持投与量として $6 \text{ mg}/\text{kg}$ を3週間に1回点滴静注する。(直前の前治療レジメンでトラスツズマブを含む場合、トラスツズマブ最終投与日から6週間以上のときには $8 \text{ mg}/\text{kg}$ で投与を開始し、6週間未満であれば $6 \text{ mg}/\text{kg}$ で投与を開始)

3.2 進行・再発乳癌に対する化学療法歴(レジメン数)の定義

3.2.1 術前・術後化学療法の取り扱い

- (1) 術前・術後化学療法として抗 HER2 療法及び化学療法を含むレジメンを使用した場合は、化学療法終了後6カ月未満の再発は術前・術後化学療法として使用したレジメンを1レジメンとカウントするので本試験は不適格となる。
- (2) 術前・術後の抗 HER2 療法及び化学療法を含む治療では化学療法終了後6カ月以上経過した再発の場合は抗 HER2 治療中であっても1レジメンとしてカウントしない。

3.2.2 本研究における前治療の取り扱い

- (1) 化学療法の併用を伴わないペルツズマブを含む抗 HER2 療法単独、抗 HER2 療法とホルモン療法との併用あるいは T-DM1、ホルモン療法単独は、レジメン数としてカウントしない。
- (2) 化学療法剤の前治療がある場合でもアレルギーなど治療開始から病勢増悪以外の理由で1カ月以内に治療中止した場合に限り、その化学療法剤をレジメン数として扱わない。

4 被験者の選定方針(適格・除外基準)

4.1 対象

進行・再発治療として化学療法治療(T-DM1を除く)を行っていない HER2 陽性進行・再発乳癌。

4.2 適格基準

- 1) 組織学的に乳癌であることが確認されている。
- 2) 実施医療機関で原発巣又は転移巣において HER2 陽性 (IHC3+ 又は ISH 法でのシグナル増幅比 \geq 2.0、あるいは平均 HER2 遺伝子コピー数が 6 以上) であることが確認されている。
- 3) 進行・再発治療として化学療法薬 (T-DM1 を除く) を含むレジメンによる治療歴がない。
- 4) 根治切除不能な再発を来すまで、術前後 (周術期) の化学療法薬 (タキサン系薬剤) 最終投与日から 6 カ月以上経過している。
- 5) 評価可能病変がある。(測定可能病変の有無は問わないが進行が判定できる病変は必須)
- 6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、70 歳以下の女性である。
- 7) ECHO 法又は MUGA 法で測定したベースライン (登録前 60 日以内) の左室駆出率 (LVEF) が 50% 以上である。
- 8) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status (PS) が 0~1 である。
- 9) 主要臓器機能が保たれている。患者登録前 28 日以内の検査結果で以下の基準を全て満たす。なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は、登録前直近の検査結果を採用すること。
 - ① 好中球数 : 1,500/mm³ 以上
 - ② 血小板数 : 100,000/mm³ 以上
 - ③ ヘモグロビン : 9.0g/dL 以上
 - ④ 総ビリルビン : 1.5 mg/dL 以下
 - ⑤ AST (GOT)、ALT (GPT): 100 IU 以下 (肝転移がある場合には 150 IU 以下)
 - ⑥ 血清クレアチニン : 1.5 mg/dL 以下
- 10) 少なくとも 6 カ月の生存が期待できる。
- 11) 本研究の内容について十分な説明を受け、患者本人から文書による同意が得られている。
- 12) QOL 調査の実施が可能である。

4.3 除外基準

- 1) 奏効した場合、根治手術を予定している。
- 2) 登録時に有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG) で Grade 3 以上の非血液毒性を有する。(末梢感覚ニューロパチー、末梢運動ニューロパチーは Grade2 以上)
- 3) 症候性又は症状コントロールが困難な中枢神経系への転移を有する。(放射線治療などにより病状安定が図られていれば登録可)
- 4) 活動性の浸潤性の重複癌を有する。浸潤性乳癌で 10 年以上経過していれば登録可。他の臓器の浸潤癌は術後 5 年以上経過して再発の兆候がなければ登録可。
- 5) コントロール不良な高血圧、又は不安定狭心症を有する。
- 6) New York Heart Association (NYHA) 分類の II 度以上に合致するうっ血性心不全又は治療を要する臨床重大な不整脈 (心房細動及び発作性上室性頻脈を除く) の既往歴及び合併症を有する。
- 7) 登録前 6 カ月以内の心筋梗塞の既往歴を有する。
- 8) 登録後 28 日以内に、大きな手術又は重大な外傷あるいは治療期間中に大きな手術が必要になると予想される。
- 9) 自覚症状のある、もしくは治療を要する間質性肺炎を有する。

- 10) 授乳中である、あるいは妊娠している患者。妊娠する可能性のある患者(登録前1年以内に月経があった患者/登録前1年以内に月経がない場合でも、化学閉経等の理由により、妊娠の可能性が否定できない患者)に対しては妊娠検査もしくは問診を実施する。ただし、子宮又は卵巣摘出に起因して閉経したと判断される患者は実施する必要はない。
- 11) 活動性の全身性感染症(HCV 及び HBV を含む)を有する又は HIV の感染が明らかである。*
- 12) ペルツズマブ、トラスツズマブに対する過敏症を有する(ただし、infusion reaction は除く)。
- 13) 研究実施計画書の要件に従うことができないあるいは従う意思がないと担当医師が判断している。

*活動性の HCV 及び HBV 感染については、HCV についてはインターフェロンなどの抗ウイルス剤の投与が必要な症例、HBV については HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上とする。

HBs 抗原陽性例は厚生労働省研究班「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」²⁸⁾に則り登録可とする。HBs 抗原陰性例でも、化学療法開始前に Hbc 抗体及び HBs 抗体も評価する。HBs 抗原陰性例でかつ Hbc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の場合、HBV-DNA 定量を実施する。HBV-DNA 定量が 2.1 log copies/mL 未満の場合は、本研究への登録可能だが、HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上だった場合は適切な治療を開始しておく必要がある。本ガイドラインに準じて化学療法中及び化学療法後 12 カ月間は 1~3 カ月毎の HBV-DNA 定量によるモニタリングと必要に応じた介入治療を推奨する。

5 評価項目

5.1 主要評価項目

無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)

5.2 副次的評価項目

- (1) 奏効率
- (2) 奏効期間
- (3) 全生存期間(Overall survival: OS)
- (4) 患者報告アウトカム(Patient-reported outcomes: PRO)QOL と末梢性ニューロパチー
- (5) 安全性及びバイオマーカー
- (6) 新規転移巣無増悪生存期間(new Metastases free survival: nMFS)
- (7) 次治療の治療継続期間

6 目標症例数と試験期間

6.1 目標症例数

480 例

6.2 試験期間

登録期間:2017年8月ー2020年4月(登録開始から2年9カ月間)

観察期間:2022年4月まで(登録終了後2年間)

生存調査実施:2023年10月31日時点

総研究期間:6年3カ月間(観察期間終了後は生存調査のみ実施)

※観察期間終了後は全ての観察・検査及び報告(有害事象を含む)を不要とし、2023年10月時点で一斉に生存調査を行う。

7 トランスレーショナルリサーチ(TR)

7.1 対象

臨床研究に参加する全患者を対象とする。ただし、研究責任医師が参加困難と判断した場合はTR不参加を許容する。

7.2 バイオマーカー研究用検体

検体は、血清、血漿、組織標本(パラフィン包埋標本)とする。組織標本は未染色スライドで20枚(困難な場合は10枚を最小とする)もしくはブロックの貸し出しで行う。

7.3 検体採取時期と方法

(1) 腫瘍組織検体

ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織標本(針生検、吸引針生検、手術時など)から切り出された4 μ m厚スライド標本10~20枚をTR研究目的に提供いただく。ブロックでの提供時は、薄切後に返却する。

(2) 血液検体採取時期(4ポイント)*

- 1) 1 サイクル投与前(治療開始前)
- 2) 2 サイクル投与前
- 3) 4 サイクル投与前(血清、血漿のみ。特殊採血管での採取は不要)
- 4) 試験治療が病状増悪と判断された時点、もしくは次治療が開始される前の時点

* それぞれ、本研究のための採血時に併せて施行することを原則とする

(3) 血液検体採取方法

検体採取手順、発送及び保管については、別途手順書を参照のこと。

- 1) 血清:真空採血管(ベノジェクトII真空採血管、6mL)に採取後、室温で30分間放置し、遠心処理を行う(1500g、20°C、15分)。真空採血管から血清を別のマイクロチューブに分注(約500 μ L/本が目安)し、速やかに-70°Cから-80°C(不可能であれば-20°C)で凍結保存する。血清の一部を用いて、DNA、Extracellular vesicleの抽出をおこなう。
- 2) 血漿:真空採血管(ベノジェクトII EDTA 2NA、7mL)に採取後、速やかに遠心処理を行う(1500g、20°C、15分)。真空採血管から血漿を別のマイクロチューブに分注(約500 μ L/本が目安)し、速やかに-70°Cから-80°C(不可能であれば-20°C)で凍結保存する。血漿の一部を用いて、DNA、Extracellular vesicleの抽出をおこなう。
- 3) 特殊採血管(実施可能な施設においてのみ)
Cell-Free DNA Collection Tube 8.5ml (Roche Sequencing、CA 94558)を用いて採血を行う。採血後、常温で保存し、翌営業日までに株式会社ビー・エム・エルにより回収され、DNA抽出が行われる。

8 Quality of Life の評価

8.1 評価尺度

QOL の評価尺度として、本研究では以下の調査票を用いる。

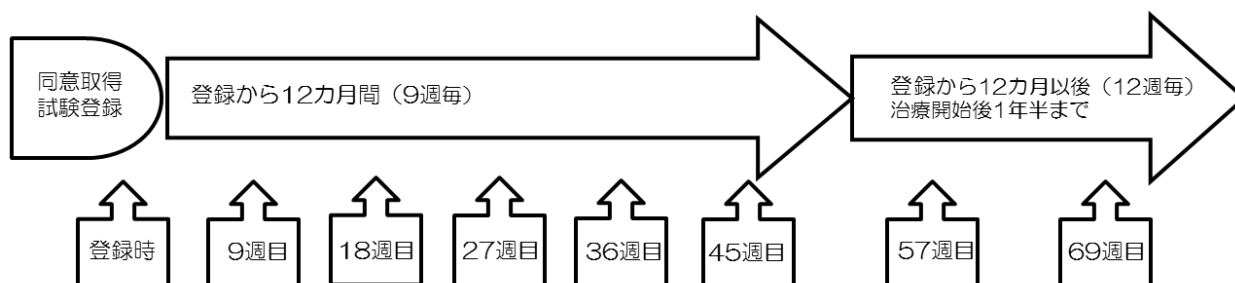
- (1) EORTC QLQ-C30(The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30):
がん臨床試験で一般的に用いられる HRQOL 尺度(30 項目)
- (2) EORTC QLQ-BR23 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR23):乳癌疾患特異的 HRQOL 尺度(23 項目)
- (3) EQ-5D-5L(EuroQOL 5 Dimension):簡易型の HRQOL 尺度として、また医療経済評価における 効用値測定目的に用いる(5 項目+VAS)
- (4) QOL の予期に関する質問:今後の QOL の予期を問うオリジナル尺度(1 項目)
- (5) 推移の質問:MID(Minimally important difference)の解析に必要な主観的アンカー情報として用いる。
EORTC QLQ-C30 の各ドメインを代表する項目、及び全体的な健康状態の変動を問うオリジナル尺度(6 項目)
- (6) 患者選好:治療の有害反応に関して、患者の選好を問うオリジナル尺度

8.2 評価時期と許容期間

評価の間隔は CT 検査(初めの 12 カ月は 9 週毎でその後は 12 週毎を予定)に合わせて行う。

評価期間は、治療開始日から治療開始後 1 年半までとし、研究治療中止時に最終の QOL 評価を実施する。
研究治療中止後及び、治療開始 1 年半を経過した後は調査を行わない。

【PRO・QOL 評価の時期シエーマ】



* その他、研究治療中止時に QOL 評価を実施する。

ただし、研究治療中止日より以前、2 週間以内に QOL 評価が実施されている場合は、QOL 評価の必要はない。

※詳細はプロトコール参照のこと